

Nr 146 (124e) październik 2018

APTEKARZ POLSKI

Pismo Naczelnej Izby Aptekarskiej

ISSN 1899-8445



Reprint artykułu

Psychobiotyki w rekomendacji farmaceuty

www.aptekarzpolski.pl

Psychobiotyki w rekomendacji farmaceuty

ABSTRAKT

W świetle danych literaturowych opublikowanych w ostatnich latach, nie ulega wątpliwości, iż organizm człowieka znajduje się pod znaczącym wpływem drobnoustrojów bytujących w jego jelitach i produkowanych przez nie metabolitów. Mikrobiotę jelitową zaczęto nawet nazywać „zapomnianym narządem” - ważącym przecież mniej więcej tyle co mózg i wykazującym aktywność metaboliczną porównywalną do wątroby.

Wpływ mikrobioty zaznacza się również w odniesieniu do funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Znaczącą rolę w relacji „mózg – mikrobiota” odgrywa tzw. bariera jelitowa, stanowiąca wyspecjalizowaną strukturę oddzielającą wnętrze jelit od reszty organizmu. Struktura ta pozostaje nie tylko pod wpływem ciągle zmieniającego się środowiska jelit, ale i sygnałów docierających do przewodu pokarmowego z mózgu. Szczególne znaczenie ma zwiększone pod wpływem stresu napięcie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i związana z nim wzmożona produkcja kortyzolu, negatywnie wpływającego na integralność bariery jelitowej.

Z drugiej strony dysbioza, wywołana głównie nieprawidłowym żywieniem, przyjmowaniem niektórych leków, a także stresem również niekorzystnie oddziałuje na funkcjonowanie bariery jelitowej. Prowadzi to do aktywacji układu immunologicznego i produkcji cytokin prozapalnych. Udowodniono korelację między permanentnym subklinicznym stanem zapalnym, a szeregiem schorzeń związanych z OUN, m.in. z zaburzeniami lękowo-depresyjnymi.

Wybrane probiotyki poprzez wpływ na równowagę mikrobiologiczną ekosystemu w jelitach oraz działanie poprawiające integralność bariery jelitowej są w stanie zmniejszać ogólne objawy lęku i pomagać utrzymać równowagę emocjonalną. Probiotyki są w stanie łagodzić również objawy żołądkowo-jelitowe, będące konsekwencją stresu.

"HALO? MÓZG? TU JELITO..."

Połączenie między OUN a jelitem uznawane jest dziś za biologiczny fakt, znajdujący potwierdzenie w wielu przeprowadzonych badaniach. Jelitowy układ nerwowy (JUN) i mózg pozostają ze sobą w stałym kontakcie, istotnie wpływającym na nasze samopoczucie i stan zdrowia [1].

Szlak sygnalizacji pomiędzy układem pokarmowym a centralnym układem nerwowym człowieka nazywamy osią mózgowo – jelitową [2]. Początkowo nauka dostrzegała przede wszystkim obecność i funkcje szlaków eferentnych – biegnących z OUN do jelit i odpowiadających za kontrolę perystaltyki i ukrwienia przewodu pokarmowego. Obecnie wiemy, że komunikacja „mózg - jelito” ma charakter dwukierunkowy i co ciekawe – liczne neurony aferentne biegną z jelit do kory przedczołowej i układu limbicznego: wyspy, hipokampa i przedniego zakrętu obręczy, a więc do struktur, które odpowiedzialne są za przetwarzanie emocji, moralność, samoświadomość, motywację i pamięć. Oś mózgowo - jelitowa angażuje również przekaznictwo humoralne - do krążenia ogólnego łączącego oba narządy uwalniane są hormony, neuroprzekazniki i cytokiny oraz metabolity bakteryjne [1,2].

W ostatnich latach wykazano, że mikrobiota jelitowa jest istotnie zaangażowana w kształtowanie się i modulację funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej. Badania z wykorzystaniem myszy i szczurów *germ-free* (nie posiadających mikrobioty jelitowej, hodowanych w sterylnych warunkach) wykazały, że mikrobiota ma zasadniczy wpływ na powstawanie sieci neuronalnych JUN i neuronalnych połączeń między OUN i JUN, przy czym dla rozwoju tej relacji kluczowe są pierwsze 2-3 lata po urodzeniu [3]. Udowodniono, że mikrobiota jelitowa warunkuje procesy mielinizacji neuronów kory przedczołowej oraz jest zaangażowana w rozwój ciała migdałowatego i hipokampa [5]. Brak w jelicie określonych drobnoustrojów na wczesnym etapie życia, skutkuje konsekwencjami, takimi jak nadmierna reaktywność na stres, obserwowanymi w przeprowadzonych badaniach u dorosłych osobników [4].

Mikrobiota oddziałuje na OUN m.in. przez produkcję oraz modulację stężenia wybranych neuromediatorów (serotoniny, melatoniny, histaminy, acetylocholino, kwasu gammaaminomasłowego, noradrenaliny) i wpływ na ekspresję ich receptorów w mózgu oraz poprzez stymulację komórek układu immunologicznego do produkcji cytokin pro- i przeciwzapalnych [6]. Wszystkie te czynniki są w stanie oddziaływać na pobudzenie sieci neuronalnych skomunikowanych z mózgiem, ze szczególnym uwzględnieniem nerwu błędnego.

Nerw błędny, jak powszechnie wiadomo, przekazuje tylko 10% sygnałów z mózgu do jelit, a aż 90% z jelit do mózgu. Mózg z ogromną atencją „wysłuchuje się” w strumień doznań jelitowych, ponieważ dzięki tym danym jest w stanie dostosować perystaltykę, ukrwienie, produkcję żółci i funkcje układu odpornościowego do potrzeb związanych ze stale zmieniającym się środowiskiem przewodu pokarmowego. Okazuje się jednak, że alertacja tych połączeń neuronalnych ma swoje konsekwencje nie tylko dla sterowania motoryką i immunologią przewodu pokarmowego, ale wpływa również na zachowanie się ludzi i zwierząt. Prace przeprowadzone przez zespoły badawcze S. Collinsa i J. Cryana [7,8] wykazały, że manipulacja mikrobiotą jelitową zmieniła behavior zwierząt w testach stosowanych do oceny zachowań lękowych, depresyjnych i służących do badania pamięci. Mediatorem tych zmian okazał się być między innymi nerw błędny. Jego przecięcie sprawiało, że zanikał obserwowany w doświadczeniach wpływ mikrobioty na zachowanie się zwierząt.

Znaczącym pośrednikiem komunikacji między jelitami a mózgiem są również komórki układu odpornościowego i wytwarzane przez nie cytokiny. Komórki te zlokalizowane są w wyrostku robaczkowym i w ścianie jelita cienkiego i grubego, ale większość z nich zgromadzona jest w kępkach Peyera – grudkach limfatycznych znajdujących się w błonie śluzowej i podśluzowej jelita cienkiego. Niektóre z komórek układu limfatycznego – komórki dendrytyczne, umiejscowione są tuż pod powierzchnią nabłonka jelitowego. Komórki te posiadają wypustki sięgające światła jelita cienkiego, przez co kontaktują się z mikroorganizmami bytującymi w pobliżu ściany komórkowej jelit. Stymulacja tych receptorów generuje albo odpowiedź związaną z tolerancją immunologiczną albo – jeśli komórki dendrytyczne zetkną się z potencjalnymi patogenami - odpowiedź zapalną [5].

"BO MIĘDZY NAMI JEST GRANICA..."

Dla procesów związanych z funkcjonowaniem układu immunologicznego w obrębie GALT (*gut-associated lymphoid tissue* – tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego) ogromne znaczenie ma

▶ prawidłowa integralność bariery jelitowej. Bariera jelitowa jest strukturą zbudowaną z połączonych ze sobą złączami ścisłymi (TJ – *tight junctions*) komórek nabłonka jelitowego oraz wytwarzaną przez nie warstwą śluzu, z bytującymi w jej bliższej światła jelita częścią bakteriami. Z drugiej strony komórek nabłonkowych znajduje się blaszka właściwa (*lamina propria*), w której zlokalizowane są elementy układu immunologicznego, chłonnego, nerwowego i krwionośnego.

Połączenia TJ warunkują selektywność i pojemność transportu przez ścianę jelita, dlatego zaburzenie syntezy tych złączy lub doprowadzenie do ich dysfunkcji prowadzi do zaburzeń integralności bariery jelitowej [5]. W takim przypadku dochodzi do zwiększonej ekspozycji w tkance limfatycznej i we krwi antygenów bakteryjnych oraz niecałkowicie strawionych składników pokarmowych [9,10]. Konsekwencją jest produkcja cytokin, będących mediatorami reakcji zapalnej, obejmującej również

OUN, co w długim okresie czasu skutkować może rozwojem różnego rodzaju psychopatologii.

Istnieje ogromna liczba dowodów na kluczową rolę zaburzeń integralności bariery jelitowej i związanym z tym zjawiskiem podniesionym poziomem cytokin prozapalnych w patogenezie schorzeń układu nerwowego takich jak depresja, zaburzenia lękowe czy choroby neurodegeneracyjne [1].

Do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej dochodzi w przypadku zachwiania równowagi mikrobiologicznej w jelitach, które nazywamy dysbiozą. Mamy wówczas do czynienia ze zmniejszeniem różnorodności gatunkowej mikroorganizmów, przebiegającym często ze wzrostem udziału procentowego gatunków potencjalnie patogennych.

Przyczyną dysbiozy jest najczęściej niekorzystna, wysokotłuszczowa i wysokowęglowodanowa dieta, długotrwałe i powtarzalne stosowanie leków takich jak antybiotyki, NLPZ (niesterydowe leki prze-

REKLAMA



SANPROBI 10 lat jakości i zaufania*

Probiotyki
SANPROBI
4 Enteric

probiotyk wieloszczepowy zawiera unikalną kompozycję czterech szczepów bakterii probiotycznych w kapsułkach dojelitowych DRcaps™ – chroniących probiotyki przed działaniem kwasu solnego w żołądku i rozpuszczających się dopiero w jelitach.

Probiotyki
SANPROBI
Active & Sport

probiotyk wieloszczepowy dedykowany sportowcom oraz osobom aktywnym fizycznie, który zawiera unikalną kompozycję pięciu szczepów probiotycznych, starannie dobranych do potrzeb ludzi uprawiających sport.

Probiotyki
SANPROBI
Barrier

zawierają unikalną kompozycję ośmiu szczepów bakterii probiotycznych. Utrzymują ich zawartość w organizmie oraz wspierają mikrobiotę.

Probiotyk
SANPROBI
IBS

uzupełnia codzienną dietę o szczep probiotyczny **Lactobacillus plantarum 299v**. Posiada pozytywną opinię Instytutu Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji.

Probiotyki
SANPROBI
Super Formula

zawierają 7 bakterii probiotycznych i 2 prebiotyki. Utrzymują zawartość tych bakterii i prebiotyków w organizmie oraz wspierają mikroflorę jelitową.

Probiotyki
SANPROBI
Stress

nowoczesny probiotyk dobrany dla osób poszukujących równowagi. Zawiera unikalną kompozycję dwóch szczepów bakterii probiotycznych.



Suplementy diety

*Najczęściej rekomendowane przez Farmaceutów probiotyki dla dorosłych w 2018. "Świat Farmacji" Produkty Roku 2018.

facebook.com/sanprobi

ciwzupalne), IPP (inhibitory pompy protonowej), sterydy, ale również nadmierny wysiłek fizyczny. Stwierdzono, że ludzie żyjący się tzw. dietą zachodnią, mają stosunkowo więcej bakterii gram ujemnych *Firmicutes* i *Proteobacteria*, które mogą być źródłem lipopolisacharydu – endotoksyny bakteryjnej uruchamiającej mechanizm aktywacji immunologicznej.

Bardzo ważnym czynnikiem zaburzającym integralność bariery jelitowej jest również zwiększone na skutek stresu napięcie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i związany z nim podwyższony poziom kortyzolu.

ZESTRESOWANE JELITO

Reakcja stresowa jest jednym z programów biologicznych mającym zapewnić człowiekowi przetrwanie w niekorzystnych warunkach środowiska. Program ten zostaje aktywowany w zderzeniu z wewnętrznym lub zewnętrznym zagrożeniem. Czynniki uruchamiającymi reakcję stresową w mózgu, są często istniejące bądź oczekiwane wydarzenia lub bodźce (np. głośne dźwięki, ostre światło), ale równie dobrze mogą to być pozostające poza świadomością reakcje somatyczne na głód, pragnienie, infekcje, zabiegi chirurgiczne, niedobór snu, a nawet miesiączkowanie u kobiet. Powoduje to aktywację pnia mózgu (w przypadku czynników wewnętrznych) lub neuronów somatosensorycznych (w przypadku bodźców zewnętrznych) i w następstwie analizę i przetwarzanie tych sygnałów w „mózgu emocjonalnym” czyli układzie limbicznym. W konsekwencji wyzwolone zostają określone reakcje wegetatywne i emocjonalne [5].

Związkiem uwalnianym z podwzgórza, wprowadzającym organizm człowieka w tryb reakcji stresowej, jest hormon uwalniający kortykotropinę (CRF – ang. *corticotrophin releasing factor*). CRF oddziałując na przysadkę sprawia, że do krwi ulega sekrecji hormon adrenokortykotropowy - ACTH (ang. *adrenocorticotrophic hormone*). ACTH reguluje z kolei ilość wytwarzanego przez nadnercza kortyzolu. Szlak ten nazywany jest w literaturze osią podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. HPA – *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*).

Kortyzol jest hormonem wpływającym na metabolizm lipidów, węglowodanów i białek oraz

na funkcjonowanie układu immunologicznego. W sytuacjach stresowych następuje aktywacja osi HPA i w konsekwencji wzrost poziomu kortyzolu, co ma przygotować organizm na zwiększone zapotrzebowanie metaboliczne. CRF w ciele migdałowatym generuje uczucie lęku, a nawet przerażenia. Zwiększone wydzielanie CRF skutkuje również reakcjami somatycznymi takimi jak kołatanie serca, pocenie się i drżenie dłoni oraz reakcje jelitowe (np. biegunka).

Jednocześnie, pod wpływem stresu, sekrecji ulega noradrenalina, która ma za zadanie aktywację mechanizmów fizjologicznych związanych z „walką lub ucieczką” [11].

Somatyczne reakcje stresowe stanowią pierwotnie mechanizm adaptacyjny umożliwiający przeżycie w sytuacji zagrożenia. Układ pokarmowy w takich sytuacjach nie powinien się przecież zajmować trawieniem, stąd mózg hormonalnie wymusza na nim pozbycie się pokarmu (biegunka, wymioty) i zniechęca do jego przyjmowania (nudności), ogranicza ukrwienie jelit i ilość wydzielanego przez ich ściany śluzu. Energia przekierowywana była do mięśni i mózgu.

Obecnie, zwłaszcza w sytuacji kiedy uruchomione reakcje stresowe utrzymywane są całymi godzinami, a nawet dniami, pozostają one dla wielu osób jedynie obciążeniem, zwłaszcza że wyzwalają wówczas stan zapalny w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. W jaki sposób do niego dochodzi?

Jednym z docelowych punktów uchwytu kortyzolu są komórki immunologiczne. Kortyzol oddziałując na nie, moduluje wydzielanie cytokin oraz wpływa na skład i funkcje mikrobioty. Interakcja kortyzolu z mastocytami przyczynia się do uwolnienia ich ziarnistości i nadtrawiania białkowych elementów złącz ścisłych, co w konsekwencji przekłada się na powstawanie zaburzeń integralności bariery jelitowej. Zwiększona pod wpływem stresu ilość IFN gamma również niekorzystnie oddziałuje na ciągłość bariery jelitowej. Zwiększa się wówczas penetracja antygenów bakteryjnych do blaszki właściwej i do krwiobiegu.

Z drugiej strony obecność noradrenaliny zwiększa patogenność bakterii i wirusów i poprawia ich zdolności adhezyjne do nabłonka jelitowego. W skutek tego następuje zwiększony wychwyty bak-

terii patogennych przez komórki dendrytyczne znajdujące się w ścianie jelita, co prowadzi do prezentacji antygenów limfocytom i nasilenia stanu zapalnego. Dla przykładu, wykazano, że przewlekły stres psychologiczny, wywoływał u zwierząt doświadczalnych 30-krotny wzrost wychwyty *Escherichia coli* przez GALT. Stres powoduje również zwiększenie jelitowej wrażliwości tkanki limfatycznej na alergeny pokarmowe. U chorych na depresję stwierdzono znacząco podwyższone miano IgM i IgA przeciwko LPS bakterii gram ujemnych występujących normalnie w jelicie [1].

Wydzielone cytokiny (IFN gamma, IL1 beta oraz TNFalfa), oddziałują na neurony aferentne, przesyłając sygnały związane ze stanem zapalnym do mózgu. Stymulują one dodatkowo aktywność osi HPA, co daje początek błędnemu kołu utrzymującemu stan zapalny z utratą funkcji bariery jelitowej. Prowadzi to do niekorzystnych zmian fizjologicznych, psychologicznych i behawioralnych [11,12].

Na ile istotna jest prawidłowa kolonizacja jelita przez mikrobiotę jelitową dla prawidłowego funkcjonowania osi HPA, wykazały prace przeprowadzone w 2004 roku przez Sudo i wsp. [13]. Poddawanie stresowi myszy *germ free* powodowało nadmierne podwyższanie się poziomu ACTH i kortykosteronu. Reakcja ta została całkowicie odwrócona przez zasiedlenie jelita przez *Bifidobacterie*.

Warto również pamiętać, że sam stres również wykazuje wpływ na skład i funkcje mikrobioty – w licznych pracach wykazano redukcję ilościową populacji *Lactobacillus*ów i *Bifidobacterii* pod wpływem stresu o charakterze emocjonalnym oraz fizycznym (nadmierny wysiłek fizyczny) [1]. Dane te pozwalają lepiej zrozumieć, dlaczego większość osób cierpiących na zaburzenia lękowo-depresyjne, często doświadczają zaostrzenia dolegliwości żołądkowo-jelitowych w sytuacji wzmożonego napięcia psychicznego.

PSYCHOBIOITYKI

Probiotyki są ważnym czynnikiem wpływającym na kształtowanie się naturalnej mikrobioty jelitowej, co implikuje możliwość ich wykorzystania w leczeniu schorzeń wywołanych zaburzeniem jej równowagi. Badania prowadzone nad probiotykami

w ostatnich latach wykazały, że część właściwości prozdrowotnych probiotyków, takich jak np. zdolność do ograniczania wzrostu bakterii patogennych jest powszechna dla wszystkich bakterii probiotycznych, niektóre – takie jak wpływ na metabolizm kwasów żółciowych są specyficzne rodzajowo, a jeszcze inne są charakterystyczne tylko dla określonych szczepów. Okazuje się, że te właściwości probiotyków, które związane są z ich wpływem na OUN są szczepozależne. Probiotyki wykazujące tego typu działanie, pionier badań w tym zakresie JF Cryan, nazwał „psychobiotykami” [14]. Są to szczepy, które stanowią jedną z opcji terapeutycznych rekomendowanych w przypadku zaburzeń osi mózgowo-jelitowej. Wykazują one działanie modyfikujące skład mikrobioty jelitowej oraz wpływ na metaboliczne funkcje bytujących w jelicie mikroorganizmów. Psychobiotyki poprawiają również parametry bariery jelitowej oraz wpływają na modulację odpowiedzi immunologicznej w obrębie GALT (*gut associated lymphoid tissue*), warunkującej powstawanie stanu zapalnego. Działania te przekładają się na modulację stymulacji nerwu błędnego oraz zmniejszenie poziomu kortyzolu i napięcia osi HPA.

W licznych badaniach, w znacznej mierze opartych na zwierzęcych modelach doświadczalnych, udowodniono, że podawanie psychobiotyków jest w stanie wpłynąć na kompozycję mikrobioty jelitowej i związane z nią zachowywanie się badanych gryzoni.

Wpływ psychobiotyków na nerw błędny i receptory GABA

Wykazano, że wybrane szczepy probiotyczne, wpływają na aktywność nerwu błędnego i podawane odpowiednio długo, zmieniają ekspresję receptorów GABA, związanych z patogenezą zaburzeń lękowo-depresyjnych [16].

Wpływ psychobiotyków na poziom kortykosteronu / kortyzolu

W licznych pracach doświadczalnych prowadzonych na modelach zwierzęcych i w badaniach klinicznych wykazano, że niektóre probiotyki są w stanie obniżyć stężenie hormonu stresu kortyzolu (u zwierząt jego odpowiednika – kortykosteronu). Stwarza to możliwość regulacji pracy osi HPA [5].

Wpływ psychobiotyków na funkcje bariery jelitowej

1. Probiotyki wykazują zdolność do korzystnej modyfikacji mikrobioty jelitowej poprzez konkurencję z drobnoustrojami chorobotwórczymi o miejsca adhezji do nabłonka jelitowego, jak również poprzez współzawodnictwo o substancje odżywcze. Probiotyki produkują także szereg peptydów sygnałowych stymulujących rozwój komensali oraz substancji o charakterze przeciwdrobnoustrojowym takich jak np. bakteriocyny i nadtlenuk wodoru, hamujących wzrost patogenów.
2. Probiotyki wykazują zdolność do wzmacniania integralności nabłonka jelitowego, realizującą się między innymi przez stymulację wydzielania mucyny przez komórki kubkowe nabłonka (goblet cells), stymulację syntezy złącz ścisłych TJ (tight-junctions), produkcję związków cytoochronnych, w tym krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych takich jak wykazujący działanie odżywcze w stosunku do kolonocytów maślan. Przekłada się to na korzystny wpływ na regenerację komórek nabłonka jelitowego.
3. Probiotyki wpływają na humoralną i komórkową odpowiedź układu immunologicznego przewodu pokarmowego (GALT) poprzez regulowanie odpowiedzi prozapalnej w kępkach Peyera, aktywację syntezy cytokin przeciwzapalnych, hamowanie wytwarzania związków prozapalnych, jako następstwo zmian w składzie populacji limfocytów T, a także oddziaływania na komórki dendrytyczne, makrofagi i limfocyty B. Efekt immunomodulacyjny probiotyków jest specyficzny w zależności od zastosowanego szczepu. Czynnikiem stymulującym układ odpornościowy mogą być zarówno całe żywe komórki mikroorganizmów probiotycznych, jak również komponenty wchodzące w skład ich ściany komórkowej, a także niektóre metabolity bakteryjne [15].

SANPROBI STRESS

Wykazano, że stosowanie psychobiotyków może przynosić korzyści zdrowotne dla pacjentów leczonych z powodu zaburzeń psychicznych. Jednym z najlepiej przebadanych psychobiotyków jest dostępny na polskim rynku preparat Sanprobi Stress zawierający dwa szczepy bakterii: *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 oraz *Bifidobacterium longum* Rosell-175.

W marcu 2016 roku, Departament ds. Produktów Leczniczych Pochodzenia Naturalnego i Dostępnych bez Recepty (ang. *Natural and Non-prescription Health Products Directorate*, NNHPD) z Kanady wydał dla preparatu o tym składzie rekomendacje (NPB 80021343) [17], według których pomaga on łagodzić ogólne objawy lęku oraz łagodzi dolegliwości żołądkowo-jelitowe takie jak ból, dyskomfort brzucha, nudności i wymioty wywołane stresem oraz promuje równowagę emocjonalną.

Preparat ten zawiera szczepy bakteryjne, dla których stwierdzono brak oporności na antybiotyki i wielokrotnie udokumentowano bezpieczeństwo jego stosowania (patrz SKŁAD PRODUKTU i JEGO BEZPIECZEŃSTWO).

Dla obu szczepów probiotycznych znajdujących się w preparacie Sanprobi Stress, wykazano w badaniach doświadczalnych właściwości charakterystyczne dla psychobiotyków.

W 2006 roku [22] wykazano, że podawanie zwierzętom poddawanych stresowi probiotyku zawierającego jeden ze szczepów preparatu Sanprobi Stress - *Lactobacillus helveticus* Rosell 52, skutkowało zmniejszoną adhezją bakterii chorobotwórczych do komórek nabłonka jelitowego oraz hamowało ich translokację do węzłów chłonnych krezki.

W 2007 roku, zespół badawczy pod kierownictwem Gareau, zaobserwował poprawę integralności bariery jelitowej u zwierząt doświadczalnych, którym podawano preparat zawierający *Lactobacillus helveticus* Rosell 52 podczas silnie stresogennej sytuacji odseparowania potomstwa od matki [23].

Zespół profesora Rousseau w latach 2009 – 2012 prowadził szereg doświadczeń z udziałem szczurów w odniesieniu do modelu doświadczalnego depresji u gryzoni po zawale mięśnia sercowego. W doświadczeniach tych dochodziło do wzrostu przepuszczalności bariery jelitowej, wytwarzania cytokin prozapalnych i apoptozy komórek układu

Skład produktu i jego bezpieczeństwo

SANPROBI® Stress zawiera 2 szczepy bakterii probiotycznych: *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175.

Oba szczepy probiotyczne **SANPROBI® Stress** są zdeponowane w kolekcji mikroorganizmów należącej do Instytutu Pasteur'a we Francji (fr. *Collection Nationale de Cultures de Microorganismes*, CNCM).

Europejski urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. *European Food Safety Authorisation*, EFSA) przyznał im status bezpieczeństwa (tzw. QPS, *Qualified Presumption of Safety*) [18]. Światowe organizacje, w tym Międzynarodowa Federacja Mleczarska (ang. *International Dairy Federation*, IDF) [19] we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Żywności i Pasz (ang. *European Food and Feed Cultures Association*, EFFCA) umieściły je w wykazie mikroorganizmów o udokumentowanej historii bezpiecznego stosowania w żywności. Zaprobował je również urząd odpowiedzialny za bezpieczeństwo substancji stosowanych u ludzi w Australii [20] (*The Australian Therapeutic Goods Administration*, TGA).

Zgodnie z zaleceniami panelu ds. dodatków paszowych oraz środków lub substancji wykorzystywanych w paszach dla zwierząt (ang. *The Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed*, FEEDAP) *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175 przebadano pod kątem antybiotykooporności, oceniając minimalne stężenie hamujące (ang. *Minimal Inhibitory Concentration*, MIC). **W testach wykluczono oporność na antybiotyki**, co potwierdzono w badaniach z wykorzystaniem mikromacierzy, dodatkowo wskazując na brak wirulencji omawianych szczepów.

Producent probiotyku, firma Lallemand Health Solutions wydała oświadczenie, że **w oparciu o dotychczasową wiedzę, szczepy R0052 oraz R0175 uważa się za bezpieczne do spożycia przez człowieka**. Szczegółową specyfikację produktu zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Specyfikacja psychobiotyku **Sanprobi® Stress** [21]

Test	Norma	Metodyka
Liczba bakterii (podczas produkcji)	≥ 3 x 10 ⁹ CFU/kapsułkę	QA120
Zanieczyszczenie mikrobiologiczne	Spełnia wymogi	Ph Eur (5.1.4)
Bakterie gram-ujemne tolerujące żółć // <i>E.coli</i> // <i>Staphylococcus aureus</i> // <i>Salmonella</i>	<100 CFU/g //niewykrywalne/g// niewykrywalne/g//niewykrywalne/g	Ph Eur 2.6.13
Całkowita liczba bakterii aerobowych //Drożdże & pleśnie	<10 000CFY/g//< 100 CFU/g	Ph Eur 2.6.12
Arsen, kadm, ołów, rtęć*	zgodnie z NNHPD	USP 233
Identyfikacja fenotypowa**	Charakterystyczny dla produktu	API 50 CH
Identyfikacja genotypowa**	Charakterystyczny dla produktu	RAPD-PCR

*Zgodność oparta na ocenie macierzy, badanie coroczne, **Identyfikacja potwierdzona na początku procesu produkcji, CFU – colony forming unit, jednostka tworząca kolonię; Ph Eur – ang. European Pharmacopoeia, Farmakopea Europejska; NNHPD – ang. Natural and Non-prescription Health Products Directorate, Departament ds. Produktów Leczniczych Pochodzenia Naturalnego i Dostępnych bez Recepty; USP – ang. United States Pharmacopoeia, Farmakopea Stanów Zjednoczonych; API – ang. analytical profile index.

limbicznego, który odpowiada za emocje. U badanych zwierząt manifestowały się wzmożone zachowania depresyjne. Przeprowadzone prace badawcze pozwoliły stwierdzić, że *Lactobacillus helveticus* Rosell 54 i *Bifidobacterium longum* Rosell 175, przywracają integralność bariery jelitowej i zmniejszają syntezę cytokin prozapalnych [24].

W 2011 roku opublikowano interesujące wyniki badań dla preparatu zawierającego oba szczepy bakteryjne składające się na preparat Sanprobi Stress [25]. Zwierzęta poddane silnemu stresowi zachowywały się analogicznie do zwierząt otrzymujących diazepam – uspokajający lek z grupy benzodiazepin.

We wspomnianych już doświadczeniach Gareau z 2007 roku [23], stwierdzono regulację poziomu kortykosteronu u badanych zwierząt. Działanie to zostało potwierdzone również w 2011 roku w kolejnych pracach badawczych tego zespołu z zastosowaniem innego modelu doświadczalnego – infekcji patogenem jelitowym *Citrobacter rodentium* [26]. Co ciekawe, podczas tego eksperymentu jednocześnie zaobserwowano wpływ podawania szczepów *Lactobacillus helveticus* Rosell 52 i *Bifidobacterium longum* Rosell 175 na minimalizację dysfunkcji pamięci związanej z dysbiozą [27].

W wykonanych w 2017 roku przez zespół badawczy Ait-Belagnaoui doświadczeniach [28] wykazano synergizm działania dla szczepów *Lactobacillus helveticus* Rosell 52 i *Bifidobacterium longum* Rosell 175 w obniżaniu nadwrażliwości trzewnej wywołanej przez długofalowe oddziaływanie stresu.

Tabela 2. Badania szczepów probiotycznych zawartych w preparacie **SANPROBI Stress** w zwierzęcych modelach stresu i depresji [21]

Probiotyk	Publikacja	Rodzaj testu	Wyniki i wnioski
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	Zareie 2006 [22]	WAT – (water avoidance test) – test braku dostępu do wody	Podawanie probiotyków hamowało wywołane stresem zwiększone przyleganie bakterii chorobotwórczych do nabłonka jelitowego oraz zmniejszało ich translokację do węzłów chłonnych.

Co więcej, nadwrażliwość ta korelowała z poziomem noradrenaliny, adrenaliny i kortykosteronu u badanych zwierząt.

Prace tego samego autora z 2014 roku potwierdziły, że ochronny wpływ probiotyków w odniesieniu do negatywnych skutków stresu na jądro przykomorowe podwzgórza, ciało migdałowe i zakręt zębaty hipokampa jest zależny od szczepu. Korzystny wpływ na plastyczność synaptyczną zaobserwowano przy zastosowaniu szczepów zawartych w Sanprobi Stress, ale nie dla bakterii z gatunku *Lactobacillus salivarius* [29].

W kontekście badań, które ukazały się w ostatnich latach, udowadniających, iż stres powoduje „ucieczkę” bakterii z rodzaju *Lactobacillus* z przewodu pokarmowego [3], a skutki stresu mogą przechodzić z pokolenia na pokolenie, za sprawą epigenetycznych zmian genów [30], warto zwrócić uwagę na badanie przeprowadzone w 2016 roku w Australii [31]. W doświadczeniach tych wykazano, że odseparowanie od matki pokolenia F0 wywiera negatywny wpływ na zachowanie potomstwa z pokolenia F1, a podawanie *Lactobacillus helveticus* Rosell 52 może przywrócić prawidłowy rozwój emocjonalny gryzoni poddawanych stresowi we wczesnym etapie życia i minimalizować pokoleniowe efekty stresu.

Pełne zestawienie badań *in vivo* przeprowadzonych na zwierzętach, w których oceniano wpływ stosowania szczepów probiotycznych zawartych w preparacie Sanprobi Stress na oś mózgowo – jelitową znajduje się w tabeli 2.

<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	Gareau 2007 [23]	MS – (maternal separation) – test odseparowania od matki	Podawanie probiotyków hamowało rozwój zaburzeń integralności bariery jelitowej wywołanych stresem i obniżało poziom kortykosteronu, który podnosił się pod wpływem separacji od matki. Wykazano również zmniejszenie się ilości bakterii z rodzaju <i>Lactobacillus</i> w jelitach pod wpływem stresu. Korzyści z podawania probiotyku po narodzinach były obserwowane również w dorosłym życiu szczurów. Wyniki wskazują, że zmieniona pod wpływem stresu flora jelitowa wywołuje zmiany patologiczne w jelitach.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052	Gareau 2010 [26]	Infekcja <i>C. rodentium</i>	Podawanie probiotyków poprawia integralność bariery jelitowej i hamuje aktywację osi HPA (podwzgórze-przysadka-nadnercza) podczas infekcji bakteriami patogennymi.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	Gareau 2011 [27]	Infekcja <i>C. rodentium</i> / WAT – (water avoidance test) – test braku dostępu do wody	Podawanie probiotyków zapobiegało zaburzeniom pamięci, które występowały u zainfekowanych zwierząt poddanych stresowi związanemu z brakiem dostępu do wody.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	Emge 2015 [32]	Zapalenie jelit wywołane przez DSS (dekstran siarczanu sodu)	Podawanie probiotyków zapobiegało zmianom zachowania, zaburzeniom nastroju i pamięci związanymi ze stanem zapalnym jelit i dysbiozą. Podawanie probiotyków redukowało reakcję zapalną i przywracało aktywację neuronalną w polu CA1 hipokampu.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	Cowan 2016 [33]	MS – (maternal separation) – test odseparowania od matki	Podawanie probiotyków karmiącej matce przywracało normalne trajektorie rozwojowe zachowań emocjonalnych u niemowląt szczurów narażonych na stres. Wyniki te wskazują na możliwość nowatorskiego podejścia do zmniejszenia ryzyka problemów zdrowia psychicznego u osób szczególnie narażonych.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	Callaghan 2016 [31]	MS – (maternal separation) – test odseparowania od matki – przez 2 pokolenia	Probiotyki przywracały prawidłowy rozwój i stabilność emocjonalną u szczurów eksponowanych na stres we wczesnym etapie rozwoju. Suplementacja probiotykami była skuteczna w odwracaniu pokoleniowych skutków stresu zarówno w przypadku stosowania jej u niemowląt szczurów pokolenia F1, jak i F0.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052	Ohland 2013 [34]	Oddziaływanie diety typu zachodniego (Western diet) na myszy z dzikim genotypem i wyłączonym (knock-out) genem IL10.	U obu linii myszy spożywających dietę typu zachodniego odnotowano wzrost masy ciała, zmiany w kompozycji mikrobioty, ekspresji cytokin i zmiany zachowania. Podawanie probiotyku usprawniało pamięć i obniżało intensywność zaburzeń lękowych u myszy pozbawionych genu <i>IL-10</i> spożywających dietę typu zachodniego, co wskazuje na to że działanie probiotyku uzależnione jest od diety i stanu immunologicznego zwierząt.

<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	Girard 2009 [35]	Zawał mięśnia sercowego	Podawanie probiotyków zmniejszyło intensywność apoptozy obserwowanej po zawale mięśnia sercowego w różnych regionach mózgu.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	Messaoudi 2011 [36]	Test zakopywania obronnego	Podawanie przez 2 tygodnie probiotyków wywołało efekt anksjolityczny porównywalny do diazepam.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	Arseneault-Breard 2012 [24]	Zawał mięśnia sercowego	Podawanie probiotyków zapobiegało utracie integralności bariery jelitowej i przeciwdziałało rozwojowi zaburzeń depresyjnych u gryzoni po zawale mięśnia sercowego.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	Gilbert 2013 [37]	Zawał mięśnia sercowego oraz dieta bogata/uboga w PUFA	Podawanie probiotyków wraz z dietą bogatą w PUFA redukowało ilość cytokin prozapalnych w krążeniu ogólnym, zmniejszało apoptozę w obrębie układu limbicznego i hamowało manifestację zachowań depresyjnych.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	Ait - Belgnaoui 2014 [29]	WAT – (water avoidance test) – test braku dostępu do wody	Podawanie probiotyków ograniczało deficyty plastyczności i neurogenezy wywołane chronicznym stresem oraz zmniejszało napięcie osi HPA i aktywność autonomicznego układu nerwowego w odpowiedzi na stres (pomiar kortyzonu i katecholamin). Probiotyki poprawiały również integralność bariery jelitowej. Korzyści tych nie zaobserwowano dla innego gatunku probiotycznego – <i>L. salivarius</i> .
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	Malick 2015 [38]	Zawał mięśnia sercowego oraz wagotomia	Podawanie probiotyków hamowało stan zapalny w obrębie przewodu pokarmowego po zawale serca oraz ograniczało apoptozę ciała migdałowatego. Wpływ probiotykoterapii na zapobieganie uszkodzeniom ciała migdałowatego znoszony był przez wagotomię.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	Ait - Belgnaoui 2018 [28]	WAT – (water avoidance test) – test braku dostępu do wody	Podawanie probiotyków istotnie obniżyło nadwrażliwość trzewną wywołaną przewlekłym stresem, co korelowało ze spadkiem poziomu kortykosteronu, noradrenaliny i adrenaliny.

Doniesienia związane z pozytywnym wpływem podawania probiotyków na biomarkery i efekty behawioralne związane ze stresem u zwierząt doświadczalnych, stały się przyczynkiem do podjęcia badań klinicznych.

W 2008 roku, w doświadczeniu przeprowadzonym na 75 zdrowych osobach poddanych przewlekłej ekspozycji na stres, wykazano, że kombinacja probiotyków *Lactobacillus helveticus* Rosell 52 i *Bifidobacterium longum* Rosell 175 zmniejsza dolegliwości żołądkowo-jelitowe wywołane stresem, w tym nudności i wymioty. Wykazano także redukcję częstotliwości wzdęć. Badanie to było kontrolowane

placebo, randomizowane i podwójnie zaślepione. Probiotyki podawane były przez 3 tygodnie [39].

Kolejne kontrolowane placebo, randomizowane i podwójnie zaślepione badanie przeprowadzone w 2010 roku, również dotyczyło zdrowych osób. W tym przypadku wykorzystano różne walidowane skale psychologiczne oceniające zaburzenia emocjonalne takie jak lęk, depresja, strategie radzenia sobie ze stresem oraz pomiar kortyzolu, będącego jednym z biomarkerów stresu. Badanie to wykazało, że 4 tygodnie podawania probiotyku obniżyło u badanych osób poziom kortyzolu w porównaniu do osób otrzymujących placebo. Wykazano rów-

niez zmniejszenie intensywności odczuwanego lęku i zaburzeń depresyjnych oraz poprawę zdolności radzenia sobie w sytuacjach stresowych dnia codziennego. Dodatkowe badania wykonane w tej grupie pacjentów po upływie roku czasu, wykazały utrzymywanie się niższego poziomu kortyzolu. Autorzy konkludowali, że stosowanie probiotyku jest wskazane u osób doświadczających stresu o łagodnym nasileniu, w celu profilaktyki prawidłowej pracy przewodu pokarmowego i zmniejszenia stopnia objawów psychologicznych związanych ze stresem [25,36].

W ostatnim badaniu, opublikowanym w 2017 roku [40], oceniano wpływ obu probiotyków u osób ze średnio nasilonymi objawami depresji, które nie przyjmowały leków psychotropowych. Dziewięcioletnia terapia nie spowodowała wystąpienia istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów przyjmujących probiotyki a grupą przyjmującą placebo w zakresie badanego stanu emocjonalnego i badanych biomarkerów. Odnotowano jedynie, że w grupie placebo było częściej raportowane uczucie suchości w ustach i skrócenie długości snu. Autorzy wnioskowali, iż brak działania zastosowanej probiotykoterapii mógł wynikać ze zbyt dużego nasilenia i przewlekłego charakteru zmian emocjonalnych lub oporności badanych na tego typu interwencje. Podkreślono jednak, że wyniki te należy traktować jako wstępne i być może rekrutacja do badania osób z łagodnymi, a nie umiarkowanymi zaburzeniami depresyjnymi, mogłaby przynieść inne wyniki badań.

Różnice między wynikami badań otrzymanych przez Messaoudi i Romijn mogą wynikać również z zastosowanych innych skal ocen zaburzeń lękowych i depresyjnych. Biorąc pod uwagę obie prace interwencja terapeutyczna z zastosowaniem szczepów probiotycznych zawartych w preparacie Sanprobi Stress, może przynieść korzyści u osób pozostających pod wpływem stresu i łagodnych zaburzeń lękowo-depresyjnych.

WNIOSKI

Wzrost zainteresowania tematyką zależności pomiędzy mikrobiotą jelitową, a osią mózgowo-jelitową i znaczeniem tej korelacji w patogenezie zaburzeń psychicznych daje nadzieję na nowe możliwości

terapeutyczne chorych z łagodnymi zaburzeniami lękowo-depresyjnymi oraz skuteczną profilaktykę następstw przewlekłego stresu.

Dzięki wpływowi bakterii probiotycznych na dysbiozę oraz związaną z nią utratę funkcji bariery jelitowej i towarzyszącej jej procesy zapalne w obrębie jelita, wybrane preparaty probiotyczne mogą stanowić wartościowe wsparcie w terapii zaburzeń psychicznych, a także przyczynić się do zapobiegania niekorzystnym konsekwencjom zdrowotnym stresu.

Jednym z lepiej przebadanych preparatów w tym zakresie jest Sanprobi Stress, zawierający 2 szczepy bakterii probiotycznych: *Lactobacillus helveticus* Rosell 52 i *Bifidobacterium longum* Rosell 175. ■

dr n. farm. **Natasza Staniak**

Piśmiennictwo:

- Rudzki L, Szulc A. Wpływ jelitowej flory bakteryjnej na ośrodkowy układ nerwowy i jej potencjalne znaczenie w leczeniu chorób psychicznych. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*. 2013, 2, 69-77.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015, 28(2), 203-209.
- Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell*. 2017, 171(7):1481-1493.
- Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Developmental Psychobiology*. 1999, 35(2):146-155
- Skonieczna-Zydecka K, Łoniewski I, Marlicz W, Karakiewicz B. Mikrobiota jelitowa jako potencjalna przyczyna zaburzeń funkcjonowania emocjonalnego człowieka. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia* 2017, 69(2):163-176.
- Kim YK, Shin C. The Microbiota-Gut-Brain Axis in neuropsychiatric disorders: Pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Curr Neuropharmacol*. 2018, 16(5):559-573.
- Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012, 10,735-742.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat RevNeurosci*, 2012, 13(10):701-712.
- Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science*. 2015, 350 (6262):830-4.
- Marlicz W, Łoniewski I, Koulaouzidis A. Gut vascular barrier and chronic disease. *Science*, e-letter 2016. Available from :<http://science.sciencemag.org/content/350/6262/830/tab-e-letters>
- Landowski J. Neurobiology of stress. *Neuropsychiatry and Neuropsychology*. 2007, 2 (1):26-36.
- Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*. 2017, 7:124-36.
- Sudo N1, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al. Post-natal microbial colonization programs the HPA system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558 (Pt 1): 263-275.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013, 74(10):720-6.
- Piasieczna-Spitaleri E, Staniak N, Biała G. Wpływ probiotyków na modulację funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej (poster). *Prodoc – I Ogólnopolskie Sympozjum Młodych Naukowców*. Lublin, 2017.

16. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018, 9: 44.
17. Five Probiotic Formulations from Lallemand Granted Health Claims by Health Canada [Internet]. [cited 2018 Aug 8]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/five-probiotic-formulations-from-lallemand-granted-health-claims-by-health-canada-191808791.html>
18. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 6: suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2017 [Internet]. European Food Safety Authority. 2017 [cited 2018 Aug 7]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4884>
19. Bourdichon F, Casaregola S, Farrokhi C, Frisvad JC, Gerds ML, Hammes WP, et al. Food fermentations: microorganisms with technological beneficial use. *Int J Food Microbiol*. 2012, 154(3):87–97.
20. Administration AGD of HTG. Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARGCM) [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.tga.gov.au/publication/australian-regulatory-guidelines-complementary-medicines-argcm>
21. Skonieczna-Żydecka K, Marlicz M. Monografia Sanprobi Stress. *Wsp. Diet*. 2018;19:74-83
22. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, Yang P, Ngan B, McKay DM, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*. 2006, 55(11):1553–60.
23. Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut*. 2007, 56(11):1522–8.
24. Arseneault-Bréard J, Rondeau I, Gilbert K, Girard S-A, Tompkins TA, Godbout R, et al. Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *Br J Nutr*. 2012, 107(12):1793–9.
25. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011, 105(5):755–64.
26. Gareau MG, Wine E, Reardon C, Sherman PM. Probiotics Prevent Death Caused by *Citrobacter rodentium* Infection in Neonatal Mice. *J Infect Dis*. 2010, 201(1):81–91.
27. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011, 60(3):307–17.
28. Ait-Belgnaoui A, Payard I, Rolland C, Harkat C, Braniste V, Théodorou V, et al. *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018, 24(1):138–46.
29. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Apr;26(4):510–20.
30. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D’Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004, 7(8):847–54.
31. Callaghan BL, Cowan CSM, Richardson R. Treating Generational Stress: Effect of Paternal Stress on Development of Memory and Extinction in Offspring Is Reversed by Probiotic Treatment. *Psychol Sci*. 2016, 27(9):1171–80.
32. Emge JR, Huynh K, Miller EN, Kaur M, Reardon C, Barrett KE, et al. Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016, 310(11):G989–998.
33. Cowan CSM, Callaghan BL, Richardson R. The effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus rhamnosus* and *L. helveticus*) on developmental trajectories of emotional learning in stressed infant rats. *Transl Psychiatry*. 2016, 31;6(5):e823.
34. Ohland CL, Kish L, Bell H, Thiesen A, Hotte N, Pankiv E, et al. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology*. 2013, 38(9):1738–47.
35. Girard S-A, Bah TM, Kaloustian S, Lada-Moldovan L, Rondeau I, Tompkins TA, et al. *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* taken in combination reduce the apoptosis propensity in the limbic system after myocardial infarction in a rat model. *Br J Nutr*. 2009, 102(10):1420–5.
36. Messaoudi M, Violle N, Bisson J-F, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011, 2(4):256–61.
37. Gilbert K, Arseneault-Bréard J, Flores Monaco F, Beaudoin A, Bah TM, Tompkins TA, et al. Attenuation of post-myocardial infarction depression in rats by n-3 fatty acids or probiotics starting after the onset of reperfusion. *Br J Nutr*. 2013, 109(1):50–6.
38. Malick M, Gilbert K, Daniel J, Arseneault-Breard J, Tompkins TA, Godbout R, et al. Vagotomy prevents the effect of probiotics on caspase activity in a model of postmyocardial infarction depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2015, 27(5):663–71.
39. Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr Res*. 2008, 28(1):1–5.
40. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017, 51(8):810–21.



Nowość w Rodzinie produktów SANPROBI

Nowość



SANPROBI® Stress to nowoczesny probiotyk dobrany dla osób poszukujących równowagi. Zawiera unikalną kompozycję dwóch szczepów bakterii probiotycznych.

Szczepy bakterii probiotycznych:

Jedna kapsułka zawiera 3×10^9 CFU* żywych szczepów bakterii:

- *Lactobacillus helveticus Rosell®* – 52
- *Bifidobacterium longum Rosell®* – 175

*CFU - jednostka tworząca kolonię



SANPROBI 10 lat jakości i zaufania*

Probiotyki
SANPROBI
4 Enteric

probiotyk wieloszczepowy zawiera unikalną kompozycję czterech szczepów bakterii probiotycznych w kapsułkach dojelitowych DRcaps™ – chroniących probiotyki przed działaniem kwasu solnego w żołądku i rozpuszczających się dopiero w jelitach.

Probiotyki
SANPROBI
Active & Sport

probiotyk wieloszczepowy dedykowany sportowcom oraz osobom aktywnym fizycznie, który zawiera unikalną kompozycję pięciu szczepów probiotycznych, starannie dobranych do potrzeb ludzi uprawiających sport.

Probiotyki
SANPROBI
Barrier

zawierają unikalną kompozycję ośmiu szczepów bakterii probiotycznych. Utrzymują ich zawartość w organizmie oraz wspierają mikrobiotę.

Probiotyki
SANPROBI
IBS

uzupełniają codzienną dietę o szczep probiotyczny *Lactobacillus plantarum* 299v. Posiada pozytywną opinię Instytutu Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji.

Probiotyki
SANPROBI
Super Formula

zawierają 7 bakterii probiotycznych i 2 prebiotyki. Utrzymują zawartość tych bakterii i prebiotyków w organizmie oraz wspierają mikroflorę jelitową.

Nowość



Suplementy diety

*Najczęściej rekomendowane przez Farmaceutów probiotyki dla dorosłych w 2018. "Świat Farmacji" Produkty Roku 2018.

facebook.com/sanprobi